

## ⑫ 公開特許公報(A)

平3-110445

⑤Int.Cl.<sup>5</sup>G 01 N 15/08  
B 01 D 65/10

識別記号

A

庁内整理番号

7005-2G  
8014-4D

⑬公開 平成3年(1991)5月10日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭発明の名称 完全性試験方法

⑰特 願 平1-248497

⑱出 願 平1(1989)9月25日

⑲発明者 高 木 康 行 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内  
 ⑲発明者 大 谷 純 生 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内  
 ⑲発明者 横 田 穰 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内  
 ⑲出 願 人 富士写真フィルム株式 神奈川県南足柄市中沼210番地  
 会社

## 明 細 書

1. 発明の名称 完全性試験方法

2. 特許請求の範囲

フィルターのバブルポイント値の90%以下の圧力範囲で、二点以上の圧力における拡散流量又はプレッシャーホールド値を測定し、その測定値及び測定点間の微分値を検査基準とするフィルターまたはフィルターカートリッジの完全性試験方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は流体の濾過に使用されるフィルターおよびフィルターカートリッジの完全性試験方法に関するものである。更に詳しくは精密濾過膜あるいは限外濾過膜フィルターおよびフィルターカートリッジの完全性試験方法に関する。

ここでいうフィルターおよびフィルターカートリッジは流体中に存在する微粒子や微生物を濾過捕集するもので、半導体製造工程、医薬製造工程、食品・飲料水・アルコール飲料等の製造工程等で用いられるものである。

(従来の技術)

上記の如き分野で用いられるフィルターおよびフィルターカートリッジは、それぞれの分野の製造工程での目的により種々なものが用いられているが、性能的に重要な役割をもっているものは10 $\mu$ m以下通常は1 $\mu$ mないしは0.1 $\mu$ mの単位の大さの微粒子や微生物を捕捉除去する精密濾過膜や生物反応生成物や蛋白質の如き高分子物質の一定の分子量以上のものの通過を許さない限外濾過膜を用いたフィルターないしはフィルターカートリッジである。これらフィルターあるいはフィルターカートリッジは医薬製造工程や食品・飲料水・アルコール製造工程では直接製品ないしは半製品の濾過や、製品成分となる液体の濾過、工程洗浄水の濾過等に使用される。この濾過機能を担う濾過膜は微多孔性で、その内部に微細な空孔を有したスポンジ構造ないしは膜の一面は空孔を有する層で他面は緻密な層を有する構造であり、その空隙率は最大90%となるものもある。ここで言うフィルターカートリッジとは、濾過用微多孔性膜をブリーツ状に加工して折り目をつけ、この

ブリーツ折り目を平行にした方向に高さを持った円筒状の透過膜構造体を形成したブリーツ型フィルターカートリッジや、流体通路を有する平板状の支持体の上下両面に透過膜を接着させた透過ユニットを積層してなる円板積層型フィルターカートリッジなどを挙げることが出来る。このようなフィルターないしはフィルターカートリッジの用途においては透過原液の中に含まれる微生物や微粒子の透過液側への漏洩は許されない。もし透過液側に微生物や微粒子が存在すると有害な医薬や食品製品を製造することになる。特に微生物の場合は、僅か1個の微生物が漏洩した場合でも保存中或いは運搬中に増殖し、夥しい量の菌を含む医薬品や食品になってしまう。このような医薬品や食品は、人体に有害であることは言うまでもない。またバイロジェン物質の如き発熱性物質が透過液側に漏洩するとこれら医薬品等を投与した場合に発熱するという重大な事故となる。このような事を防止するためにフィルターおよびフィルターカートリッジの製造業者は綿密な製造工程管理や品質管理を行っている。それに加えてフィル

コール)を満たし、一次側に気体を満たす。この圧力を漸次増大し、二次側に気泡が発生する圧力でフィルターあるいはフィルターカートリッジに存在する最大の孔ないしは空隙の大きさを判断し、フィルターないしはフィルターカートリッジとしての捕捉性の完全さを判定する方法である。一次側の圧力が小さい時は二次側の液体中には気泡が見られないが、圧力が一定の値を越えると透過膜に存在する最大の孔あるいは透過膜、透過膜とフィルターカートリッジ部品との接着部分に存在する空隙、フィルターカートリッジ部品等に存在する空隙等の内の最大の孔ないしは空隙を通じて気泡が発生するのが観察される。この圧力をバブルポイントという。バブルポイントは気体の通過する孔ないしは空隙の大きさに比例している。従ってこの圧力から気体が通過してきた孔あるいは空隙の大きさを判断することができる。

(2) 拡散流量法

フィルターないしはフィルターカートリッジの微多孔性である透過膜の中に試験液を充填させ液体の膜を形成する。一次側に気体を存在させ、圧力をか

ターおよびフィルターカートリッジの使用者も使用の前後に使用しようとしているフィルターないしはフィルターカートリッジが微生物や微粒子を捕捉阻止する性能が目的とする水準であることを確認する。この微生物や微粒子を捕捉阻止する性能を試験する方法が完全性試験(Integrity Test)である。

完全性試験の方法は大きく分類すると現在3種の方法が行われており、それぞれは(1)バブルポイント法、(2)拡散流量法、(3)プレッシャーホールド法である。これらいずれの方法も原理は試験するフィルターあるいはフィルターカートリッジの透過膜に液体(試験液)を充填しこの試験液を含む膜の一次側に二次側よりも大きな圧力の気体を負荷し、この気体の二次側への流れの挙動ないしは流量を測定しフィルターないしはフィルターカートリッジの重大な欠陥の存在を判定する。以下にさらに詳しく各々の試験方法について説明する。

#### (1) バブルポイント法

試験する透過膜の二次側に液体(通常は水やアルコール)を満たし、一次側に気体を満たす。この圧力を漸次増大し、二次側に気泡が発生する圧力でフィルターあるいはフィルターカートリッジに存在する最大の孔ないしは空隙の大きさを判断し、フィルターないしはフィルターカートリッジとしての捕捉性の完全さを判定する方法である。一次側の圧力が小さい時は二次側の液体中には気泡が見られないが、圧力が一定の値を越えると透過膜に存在する最大の孔あるいは透過膜、透過膜とフィルターカートリッジ部品との接着部分に存在する空隙、フィルターカートリッジ部品等に存在する空隙等の内の最大の孔ないしは空隙を通じて気泡が発生するのが観察される。この圧力をバブルポイントという。バブルポイントは気体の通過する孔ないしは空隙の大きさに比例している。従ってこの圧力から気体が通過してきた孔あるいは空隙の大きさを判断することができる。

試験する透過膜の二次側に液体(通常は水やアルコール)を満たし、一次側に気体を満たす。この圧力を漸次増大し、二次側に気泡が発生する圧力でフィルターあるいはフィルターカートリッジに存在する最大の孔ないしは空隙の大きさを推定するものである。一次側の透過膜中の液体の表面では圧力が大きくなるに従って一次側の気体が液体に溶解する量は増大する。液体膜中に気体の濃度勾配が発生し、溶解した気体は拡散により二次側に移動していく。一次側の気体の圧力が小さいときには透過膜を通じて二次側へ移動する気体の量は拡散によるものだけであるが、漸次圧力を大きくしていくと前述のバブルポイントに達し、この孔ないしは空隙を通じて気体は比較的小さな抵抗で粘性流となり二次側に流れることが可能になる。すなわちこのバブルポイントに達すると急激に二次側に流れる気体流量は増大する。この二次側に流れる気体流量を測定することによりフィルターないしはフィルターカートリッジに存在する最大の孔ないしは空隙の大きさを推定することができる。微生物や微粒子を漏洩しない孔径や空隙の大きさを予め求めておき、その値より計算される圧力以下の圧力で二次側に流れる気体

流量が拡散流のみであることを確かめてフィルターないしはフィルターカートリッジが目的の微生物ないしは微粒子の捕捉性を有していることを確認する。

### (3) プレッシャー・ホールド法

この方法は拡散流量法と同様に濾過膜に試験液を充填し、一次側と二次側に気体を存在せしめ、一次側の気体体積と圧力を一定にし試験液を充填した濾過膜を通じて時間の経過とともに流れる流体の量に従って減少する一次側の気体の圧力を測定し、フィルターやフィルターカートリッジに存在する最大の孔や空隙の大きさが目的の微生物や微粒子の捕捉性を有していることを確認する。

フィルター及びフィルターカートリッジのユーザーは、上記三種の方法の中から、メーカーの推奨する方法に従い、完全性試験を実施していた。

### < 発明が解決しようとする課題 >

しかしながら、捕捉すべき菌や微粒子を洩らしてしまうような欠陥からの気体の流量が十分に小さい場合は、上記試験方法では欠陥の存在を見逃すおそれがあった。特に特開昭56-154051 や特開昭62-270

ら流出する拡散流量の値や、プレッシャー・ホールド値が相対的に大きくなり、検出しにくくなる懸念がある。

本発明はこの様な問題を解決する方法を提供するものである。すなわち本発明はフィルターおよびフィルターカートリッジの完全性試験において、フィルターおよびフィルターカートリッジの構造部分に存在する欠陥をより高精度に検出することを目的とするものである。

### < 課題を解決するための手段 >

前記課題を鋭意検討した結果、上記何れの完全性試験方法でも検出が困難であった、捕捉すべき菌や微粒子を洩らしてしまうような大きさの欠陥を検出するには、フィルターのバブルポイント値の90%以下の範囲で、二点以上の圧力における拡散流量又はプレッシャー・ホールド値を測定し、その測定値及び測定点間の微分値を検査基準とするフィルターまたはフィルターカートリッジの完全性試験方法によって達成されることを発見した。さらに詳細について以下に説明する。フィルター又はフィルターカー

トに記載されているが如き異方性を有する微孔性濾過膜では、孔径の大なる面を一次側として用いる場合は、一次側の気体の圧力を高くすれば高くするほどフィルターに保持される試験液の厚みが薄くなり結果として観測されるプレッシャー・ホールド法の圧力減少値や拡散流量が大きく観測されるようになり、さらに欠陥の存在を見逃す確率が高くなる。

また、フィルターまたはフィルターカートリッジの濡れのばらつきや、膜の製膜工程でのばらつきが大きい場合には、これら欠陥から流出する粘性流が十分小さい場合には、そのばらつきの範囲内に粘性流が隠れてしまう恐れがあった。

また、一般的には濾過作業は短時間に行うことが求められる。特に医薬製造工程で用いられる時は濾過液の細菌汚染を防止するために短時間濾過を必要とする。このため単位時間の濾過量を大きくするために濾過面積の大きなフィルターないしはフィルターカートリッジが好まれて用いられる。しかし濾過面積を大きくすると上記完全性試験において、検出すべき欠陥から流出する流量に対して、膜面全体か

トリッジに存在する欠陥の大きさ(半径  $r$ )と、欠陥に含まれた試験液が吹き出る圧力  $P$  の関係は、

$$r = 2 \sigma \cos \theta / P$$

上記の式に於いて、 $\sigma$  : 試験液の表面張力  
 $\theta$  : 試験液と膜の接触角を表す。

と表される。即ち、フィルター又はフィルターカートリッジに欠陥が存在した場合、ある特定の圧力  $P$  で空気が吹き出す。また、欠陥から流出する空気の量は、以下に示すようなハーゲンポアズイユの式によって求められる。

$$Q_L = 15 \pi d^4 \Delta P / 32 L \eta$$

上記の式に於いて、 $Q_L$  : 気体の流出速度  
( $\text{ml/min}$ )、 $d$  : 欠陥の直径 ( $\mu\text{m}$ )、 $\Delta P$  : 差圧 ( $\text{bar}$ )、 $L$  : 欠陥の長さ ( $\text{m}$ )  
 $\eta$  : 流出する気体の粘度 ( $\mu\text{Poise}$ ) を表す。

本発明に於ける二点以上の測定圧力は、上記欠陥が含まれるような範囲に設定する。得られた測定値の差を、測定圧力の差で割ったものが、微分値となる。得られた微分値は、上記欠陥が存在したならば、

通常よりも大きく観察されるはずである。

この改良した完全性試験法に適用できるフィルターカートリッジの種類は問わないがこの効果が顕著なのは組み込まれている膜面積が大きいものである。たとえば 0.4 ml から 2.1 ml の有効膜面積を有するシングルオープンエンドやダブルオープンエンドタイプのブリーツ型フィルターカートリッジや、0.05 ml から 0.2 ml の有効膜面積を有する円盤積層型フィルターカートリッジをあげることができる。フィルターカートリッジに組み込まれている濾過膜の構造はいずれのものでも本改良完全性試験を行うことができるが、本発明の効果が顕著なのは例えば、特開昭56-154051 や特開昭62-27006に記載されているような異方性を有する微孔性濾過膜の如き試験圧力の増大に伴って膜に含まれる試験液層の厚みが薄くなり、結果として観測される拡散流量や、プレッシャーホールド値が大きく観測されるような構造を持つものである。またこの発明に適用する試験液の種類は問わない。一般的には水ないしはイソプロピルアルコール、エタノール、メタノール等のアルコ

ールが使われるが、好ましくは水などの、比較的気体の溶解度が低く、拡散係数が小さく、表面張力が高く、膜のバブルポイントが高く観察されるものが良い。

#### 実施例

平均孔径が 0.2  $\mu$ m のポリスルフォン製精密濾過膜（バブルポイント値 5.5 kgf/cm<sup>2</sup>）を 0.2 ml 組み込んだ円板積層型フィルターカートリッジⅠ及びフィルターカートリッジⅡの完全性試験を本発明の方法にしたがって実施した。試験圧力は 2.5 kgf/cm<sup>2</sup>、3.25 kgf/cm<sup>2</sup>、4.0 kgf/cm<sup>2</sup>で、試験液は水で、濾過膜への試験液の充填は、フィルターカートリッジをフィルターハウジングに装着し 25℃の超純水を一定流速で 5 分間送液することによって行った。その結果を第 1 表のⅠ欄に示す。更に ASTM に示される方法に基づいて滅菌フィルターの除菌テストを行った結果について示した。（但し、指標菌は *Pseudomonas diminuta* ATCC 19146）

第 1 表

試験圧力 kgf/cm <sup>2</sup>	サンプルⅠ		サンプルⅡ	
	拡散流量 (ml/min)	拡散流量 の微分値 (ml·cm <sup>2</sup> /kgf·min)	拡散流量 (ml/min)	拡散流量 の微分値 (ml·cm <sup>2</sup> /kgf·min)
2.5	4.8	—	4.3	—
3.25	7.2	3.2	7.6	4.4
4.0	9.6	3.2	10.0	3.2
除菌結果	漏菌なし		漏菌する	

上記の結果、サンプルⅠでは、拡散流量及び拡散流量の微分値には異常は見られない。一方サンプルⅡでは、拡散流量値には異常は見られないが、拡散流量の微分値には 3.25 kgf/cm<sup>2</sup>の値に異常が見られる。また、除菌結果から、サンプルⅡには欠陥が存在したことを裏付ける。カートリッジの分解の結果、サンプルⅡには微小な欠陥が存在することが判明した。

特許出願人 富士写真フイルム株式会社